

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

"SU" 1836640 A3

(51) G 01 N 33/80

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ  
ВЕДОМСТВО СССР  
(ГОСПАТЕНТ СССР)

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 5048135/14  
(22) 17.06.92  
(46) 23.08.93. Бюл. № 31  
(76) В.С.Ерхов и А.И.Агеев  
(56) Acta. chir. Ital. 1991. 47. № 5. 1006-1012  
(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ  
(57) Изобретение относится к области медицины, а именно к способам диагностики опухолей. Целью является повышение чувствительности и универсализации способа диагностики опухолей. Сущность изобре-

ния состоит в том, что к крови пациентов добавляют антиидиотипическую антиэмбриональную сыворотку, эту смесь помещают в капилляры для реакции оседания эритроцитов (СОЭ) и по разнице скорости СОЭ в капиллярах с контрольной и рабочей сыворотками вычисляют коэффициент (к), при величине этого коэффициента  $k > 1.5$  диагностируют опухолевый рост. Способ позволяет повысить чувствительность и универсальность диагностики опухолей.

Изобретение относится к медицине, а именно, к способам диагностики опухолевого роста.

Существующие ныне серологические методы диагностики опухолей недостаточно чувствительны и специфичны. Ни один из них не является универсальным, что обуславливает необходимость исследования различных диагностикумов, что вызывает удорожание исследований.

Настоящей заявкой предлагается способ универсальной диагностики опухолей, основанный на результатах работ лаборатории вирусологии и клинической иммунологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена. Результаты этих работ свидетельствуют о наличии в опухолях вне зависимости от особенностей ее гистогенеза и стадии опухолевой прогрессии специфичность для опухолевого роста единого антигенного маркера в форме идиотипа рецептора иммунологического распознавания своих собст-

венных эмбриоспецифических поверхностных антигенов.

Предлагаемый способ диагностики опухолей основан на определении данного идиотипа, находящегося в плазме крови и/или адсорбированного на эритроцитах пациентов. Определение этого маркера осуществляют с помощью соответствующей антиидиотипической антиэмбриональной сыворотки по измерению скорости оседания (СОЭ) эритроцитов, обработанных этой сывороткой. Контролем служат пробы, в которых цельная кровь пациентов, обработанная контрольной сывороткой, т.е. сывороткой мышей, которым вводили лимфоциты интактных сингенных животных в 0.05 полного адьюванта Фройнда (ПДФ).

Способ осуществляют следующим образом: к 100 мкл капиллярной или венозной крови пациентов, содержащей 10% 5% раствора цитрата натрия (в забуференном физиологическом растворе, pH 7.2) добавляют по 20 мкл соответствующих рабочих и конт-

PTO 2002-5056

S.T.C. Translations Branch

"SU" 1836640 A3

рсыных сывороток (раздельно) смесь перемешивают встряхиванием в течение 1-2 минут и помещают в капилляры для СОЗ до уровня 5 см. капилляры переносят в специальный штатив для СОЗ и инкубируют в течение 1 часа при 37°C. Предварительно рабочие и контрольные сыворотки адсорбируют на эритроцитах человека IV (АД) группы крови для удаления изагглютининов по АВ0.

Через 1 час инкубации измеряют СОЗ в капиллярах с рабочей и контрольной сывороткой по абсолютной величине (выраженной в мм) различий СОЗ судят о наличии (отсутствии) реакции. Реакцию определяют как разницу между абсолютным показателем СОЗ в контроле и опыте, деленную на 50 и умноженную на максимальную величину СОЗ в данной пробе.

Пример: СОЗ в опыте 20 мм, в контроле - 10 мм

$$R = \frac{(20 - 10) \times 20}{50} = 4.0$$

Эмпирически было установлено, что этот показатель у практически здоровых лиц и лиц, страдающих неопухолевыми заболеваниями колеблется в пределах до 1.0, у онкологических больных - от 1.5 до 5.0-6.0. Информативность теста была показана на контингенте больных с различными гистологическими формами опухолей пищевода, больных неопухолевыми заболеваниями и в клинике легочной и пищеводной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена, а также сотрудников и пациентов поликлиники № 2 Мосгорисполкома.

Результаты проверки представлены в таблице.

Высокие статистические различия между показателями RT-теста в группе опухолевых больных и больных неопухолевыми заболеваниями, а также практически здоровых лиц, свидетельствуют о его диагностической значимости. Выраженность RT-теста

не зависит от гистологического типа опухолей (по данным отделения пищеводной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена 78% плоскоклеточный рак, 6.5% аденокарцинома, 12% гистологически недифференцированные опухоли). Таким образом, выраженность RT-теста не зависит ни от гистологического типа опухоли, ни от ее локализации.

Примеры конкретного применения:

1 Б-ной Пенязь А.К. № истории болезни АЯ-1388, клинический диагноз: рак пищевода. ТаN1MoPз, онкологический диагноз: плоскоклеточный, ороговевающий рак.

Контроль - 2 мм

Опыт - 17 мм

$$\text{Показатель RT-теста} = \frac{(17 - 2) \times 17}{50} = 5.1$$

2 Б-ая Константинова М.Н. 36 лет. № истории болезни БА-827. Диагноз: Воздушная киста n/доли левого легкого.

$$\text{RT-тест} = \frac{(6 - 5) \times 6}{50} = 0.12$$

3 Гумбаев Р.Т. (А/П) - донор. Практически здоров.

$$\text{RT-тест} = \frac{(7 - 6) \times 7}{50} = 0.14$$

Таким образом, предлагаемый способ диагностики опухолей по чувствительности и специфичности превышает ныне используемые, и, кроме того, обладает уникальным качеством - является универсальным, т.е. применим для диагностики опухолей вне зависимости от особенностей их гистогенеза и локализации.

Формула изобретения

Способ диагностики опухолей путем серологического исследования крови, отличающийся тем, что к пробе цельной крови пациента добавляют антиидиотипическую антиэмбриональную сыворотку, измеряют скорость оседания эритроцитов пациента и в контроле, определяют разницу между первым и вторым, умножают на максимальную из обеих величин СОЗ, деленную на 50, и при величине полученного показателя более 1.5 диагностируют опухолевый рост.

Реакция на опухолевый рост (RT-тест) у онкологических больных, больных неопухолевыми заболеваниями и практически здоровых лиц

Характеристика групп	% положительных проб	% отрицательных проб	Чувствительность	Специфичность
1	2	3	4	5
Опухоли	88.3	10.7	88.3	92.3 %
легких	q - 103 P <sub>1</sub>			92.3%

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Опухоли	78	23.8	78.5	94 %
пищевода	n - 91 P <sub>2</sub>			
Неопухолевые	6			
заболевания	n - 500 P <sub>3</sub>			
Практически	5			
здоровые	n - 120 P <sub>4</sub>			

P<sub>1</sub> - P<sub>3</sub> < 0.01: P<sub>2</sub> - P<sub>3</sub> < 0.01:  
P<sub>3</sub> - P<sub>4</sub> > 0.05

Редактор Т. Куркова

Составитель В. Ерхов  
Техред М. Моргентал

Корректор М. Куль

Заказ 3018

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

PTO # 2002-5056

USSR Patent  
Document No. SU 1836640 A3

A Method of Tumor Detection  
[SPOSOB DIAGNOSTIKI OPUKHOLEY]  
V.S. Erkhov and A.I. Ageenko

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
Washington, D.C.  
October 2002

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

Country : USSR

Document No. : SU 1836640 A3

Document Type : Patent Description

Language : Russian

Inventors : V.S. Erkhov and A.I. Ageenko

Applicants :

IPC : G 01 N 33/80

Application Date : June 17, 1992

Publication Date : August 23, 1993

Foreign Language Title : Sposob diagnostiki opuholey

English Title : A Method of Tumor Detection

**Union of Soviet Socialist  
Republics**

(19) **SU** (11) **1836640**  
**A**

(51) 5 G 01 N 33/80

USSR State Patenting  
Authority  
(USSR Gospatent)

**PATENT DESCRIPTION**

**TO INVENTOR'S CERTIFICATE**

---

(21) 5048135/14

(22) June 17, 1992

(46) August 23, 1993; Bulletin No. 31

(76) V.S. Erkhov and A.I. Ageenko

(56) Acta chir. Ital. 1991 47 No. 5, 1005 - 1012

(54) **A METHOD OF TUMOR DETECTION**

(57) **Abstract.** The invention concerns the field of medicine, specifically, the methods of tumor detection. The purpose of this invention is to improve the sensitivity and uniformity of tumor diagnostic methods. The subject matter of the invention is that an antiidiopathic and antiembryonic serum is added to blood of

---

<sup>1</sup> The numbers in the margins indicate pagination in the foreign text.

patients. This mixture is placed into capillary tubes to complete the erythrocyte sedimentation reaction and estimate erythrocyte sedimentation rate (ESR) after which the index ( $a$ ) is calculated based on the ESR difference between the reference and process serums. The tumor growth is diagnosed at  $a > 1.5$ . The method improves sensitivity and uniformity of tumor diagnostics.



The invention concerns the field of medicine, specifically, the methods of tumor growth detection.

All the known serologic methods of tumor detection are not enough sensitive and specific. No one of these methods is universal, which results in necessity to examine different diagnosticums and higher costs of examination.

In our patent claim we propose a method for the uniform detection of tumors based on the examination data obtained in the Laboratory of Virology & Clinical Immunology with Moscow Scientific Research Oncology Institute named in honor of P.A. Gertsen (MNIIOI). The findings give evidence that all tumors (irrespective of the specific features of their hystogenesis and stages of tumor progression) had a common antigen marker, which was specific for the growth of tumors, occurring as a receptor idio type at the immune recognition of the "self" embryospecific surface antigens.

Our proposed method of tumor diagnostics is based on determination of a given genotype either contained in blood plasma and/or adsorbed on erythrocytes of the patients. The

determinations of this marker are realized with respective antiidiopathic and antiembryonic serums and are based on the recorded erythrocyte sedimentation rates (ESR) for erythrocytes treated by the serums. As the reference standards are used the samples of patients' whole blood treated by the reference serum, i.e. serum of mice, which received lymphocytes of untreated syngeneic animals at 0.05 of a mycobacterial (Freund's complete) adjuvant (FCA).

The method is realized as follows: To the patient's capillary or venous blood (100 ml) containing 10 % of 5 % solution of sodium citrate (in buffered physiologic saline, pH = 7.2) we add the respective process and reference serums (20 ml each, separately); next, the mixture is mixed by shaking for 1 to 2 minutes and placed into the ESR capillary

/2

tubes up to a 5 cm level. The capillary tubes are transferred into a special ESR rack to incubate for 1 hr at 37 °C. The process and reference serums are pre-adsorbed on human erythrocytes (blood group IV (AD)) to remove the ABO blood group isoagglutinins.

One hour after incubation the ESRs are measured in the capillary tubes containing the process and reference serums; the presence (or absence) of response is judged from the absolute value of the ESR difference (expressed in mm). The response is determined as the difference in the absolute ESR values divided by 50 and multiplied by a maximum ESR value in a given sample.

**Example.** ESR: experiment = 20 mm; reference = 10 mm\_\_\_\_\_

—

$$a = \frac{(20 - 10) \times 20}{50} = 4.0$$

It has been found empirically that the index does not exceed 1.0 in healthy individuals and nontumor patients; however, it ranges from 1.5 to 5.0 - 6.0 in cancer patients. Accuracy of the test was demonstrated on the groups of patients with esophagus tumors in different forms and on nontumor patients. Examinations were completed in the Clinic of Pulmonary and Esophagus Oncology, MNIOI named in honor of

P.A. Gertsen, and also in Municipal Outpatient Clinic # 2, City of Moscow.

Examination data are shown in the Table.

High statistical distinctions between the RT-test values for the groups of tumor, nontumor, and healthy patients have demonstrated the diagnostic significance of this test. The RT-test values were independent from histological types of tumors (as diagnosed in the Esophagus Oncology Division of Moscow Scientific Research Oncology Institute named in honor of P.A. Gertsen (MNIIOI): squamous cell cancer - 78 %; adenocarcinoma - 6.5 %; histologically undifferentiated tumors). So, the evidence of the RT-test does not depend on the histological types of tumors or their localization.

### **Case Studies.**

1. Mr. A.K. Penyaz (Case History # AB 1388). Clinical diagnosis: Cancer of esophagus (Code TaN<sub>1</sub>NoP<sub>3</sub>); oncology diagnosis: Squamous cell keratinous carcinoma  
Reference standard - 2 mm  
Experiment - 17 mm

$$\text{RT-test value: } \frac{(17 - 2) \times 17}{50} = 5.1$$

2. Ms. M.N. Konstantinova, age - 36 (Case History # 1A 827). Diagnosis: Gas-filled cyst of the lower lobe of left lung:

$$\text{RT-test: } \frac{(6 - 5) \times 6}{50} = 0.12$$

3. Mr. R.T. Tumbayev (A/P), a blood donor. A healthy individual:

$$\text{RT-test: } \frac{(7 - 6) \times 7}{50} = 0.14$$

Thus, our proposed method of tumor detection is better in sensitivity and specificity than those now applied to practice; moreover, its unique feature is its universal nature, i.e. it is applicable for detection of tumors irrespective of the specific features of their histogeny and localization.

### The Claim

A method of tumor detection based on the serologic examination of blood distinctive in adding of an antiidiopathic and antiembryonic serum to the patient's whole blood followed by recording of erythrocyte sedimentation rates (ESR) in patient's and reference samples; the calculated difference between the former and the latter is multiplied by the maximal ESR of both values divided by 50; in case of the obtained index value exceeds 1.5 the patient is diagnosed with growth of tumor.

Groups of patients	Positive responses (%)	Negative responses (%)	Sensitivity	Specificity
1	2	3	4	5

Lung tumors	88.3	10.7	88.3	92.3 %
	n = 103 P <sub>1</sub>			92.3 %
Esophagus tumors	78	23.8	78.5	94%
	n = 91 P <sub>2</sub>			
Nontumor diseases	6			
	n = 500 P <sub>3</sub>			
Healthy individuals	5			
	n = 120 P <sub>4</sub>			

$$P_1 - P_3 < 0.01$$

$$P_2 - P_3 < 0.01$$

$$P_3 - P_4 > 0.05$$

### Translation Services Worksheet

<b>DATE:</b> 10/03/2002		<b>STI NUMBER</b> 42578	
<b>CLIENT INFORMATION</b>			
<b>CONTACT NAME</b> CAROL RELEFORD		<b>CONTACT E-MAIL</b> stic35@USPTO.GOV	
<b>COMPANY OR AGENCY NAME &amp; ADDRESS</b>	PATENT AND TRADEMARK OFFICE	<b>PHONE</b> 703.305.3532	
	TRANSLATIONS DIVISION/	<b>FAX</b> 703.308.0989	
	SCIENTIFIC LIBRARY	<b>CLIENT REFERENCE</b> 03-02	
	CRYSTAL PLAZA 3, ROOM C215		
	WASHINGTON, DC 20231		
<b>DUE DATE:</b> 10/15/2002		<b>DELIVERED</b>	

### JOB INFORMATION

#	CLIENT REFERENCE	DESCRIPTION	LANGUAGE	DLVRY METH.	DUE DATE	DLVRD DATE	NUM.	RATE	TOTAL
1	03-02	Translation	JAPANESE -> ENGLISH	Messenger	10/15/2002		2194	.122	\$267.67
1	03-02	Kyu Bong Choi	JAPANESE -> ENGLISH	E-Mail	10/15/2002			0.08	


**NOTES:**